

原著

当科入院患者における悪性腫瘍に伴う 高カルシウム血症症例の検討

福澤 純 中西 京子 岡田 基 田中 秀一 赤石 直之

はじめに

ある種の悪性腫瘍の進行期には各種の液性因子由来の症状が出現することがあり、その診断や治療に苦慮することが多い。PTH関連蛋白質Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) が原因である悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症 (Humoral Hypercalcemia of Malignancy: HHM) もその一つである¹⁾。従来、HHMの正確な診断は非常に困難であった。また診断がついた際にも進行時には治療に対して非常に抵抗性であった。しかし、PTHrP値の測定が平成6年1月5日より、またビスフォスフォネート薬のひとつであるパミドロ酸二ナトリウムによる治療が平成6年9月1日よりそれぞれ保険診療で施行できるようになり、一般市中病院にとって平成6年はHHMの診断および治療に関して新しい時代の幕開けとなった感がある。

しかし、大学付属病院やがんセンターなどと異なり、HHMの発生頻度など一般市中病院におけるHHMの臨床統計データは少ない。

Key words: PTHrP (parathyroid hormone-related peptide)、
ビスフォスフォネート薬

The evaluation of patients with humoral hypercalcemia of malignancy in Nayoro City Hospital

Jun Fukuzawa, Kyoko Nakanishi,
Motoi Okada, Hideichi Tanaka and
Tadayuki Akaishi
名寄市立総合病院第一内科

名寄市立総合病院第一内科は循環器系疾患、呼吸器系疾患を中心に、消化器系をのぞく他の疾患の診療にあたり地域医療に従事している。今回、名寄市立総合病院第一内科に入院した患者、すなわち標準的な、地域の一般市中病院内科における入院患者のHHMについて検討した。

対象と方法

平成6年に名寄市立総合病院第一内科に入院した患者のうちHHMを呈した患者について以下の項目すなわち、1) 発症頻度、2) 合併悪性腫瘍の種類、3) 血清カルシウム値、PTHrP値、腫瘍マーカー値、4) 臨床症状、5) 治療方法およびその効果について検討した。なおHHMの診断は悪性腫瘍を組織診または細胞診で確認しており、かつ高カルシウム血症 (アルブミン値による補正值で10.2mg/dl以上) およびPTHrPの上昇を認めた患者とした。ただし1例については発症が急であったため悪性腫瘍の確定診断はついてなかったが、高カルシウム血症とPTHrP値の高値よりHHMと診断した。また、PTHrP値はラジオイムノアッセイ法により求めた。

成績

発症頻度

平成6年1月から12月までの一年間に、名寄市立総合病院第一内科に入院した患者数は延べ547人であった。その内訳は循環器系疾患患者が52.7%、呼吸器系疾患患者が35.7%、神経系疾患患者が4.5%その他となっている。そのうち延べ86人(15.7%)に悪性腫瘍の合併を認めた。さらにそのうちの7.6(10.5%)にあたる6(延べ9)人のHHM患者を認めた(表1-A)。全て男性患者

表 1-A. 名寄市立総合病院第一内科入院患者におけるHHMの発症頻度

	人数 (人)	入院患者数に 対する割合(%)	悪性腫瘍患者に 対する割合(%)
入院患者数	547 (のべ)	—	—
悪性腫瘍合併患者数	86 (のべ)	15.7	—
HHM	6 (のべ)	1.2	7.6 (10.5)

表 1-B. 名寄市立総合病院第一内科入院患者におけるHHMの内訳

番号	性別	年齢(才)	合併悪性腫瘍
1	男性	82	腎細胞癌
2	男性	76	肺癌(扁平上皮癌)
3	男性	77	成人T細胞白血病
4	男性	75	前立腺癌
5	男性	79	肺癌(扁平上皮癌)
6	男性	74	不明

で、平均年齢は77.3才(74才から82才)であった。なお、この他に悪性腫瘍は合併していないが副甲状腺腫による副甲状腺機能亢進症を1人認めている。

合併悪性腫瘍の種類

当科に入院したHHM患者の合併悪性腫瘍の内訳は肺扁平上皮癌2例、成人T細胞白血病1例³⁾、前立腺癌(肺転移)1例³⁾、腎癌1例⁴⁾、不明1例であった(表1-B)。

血清カルシウム値、PTHrP値および腫瘍マーカー値

表 2.

血清カルシウムの入院時値および入院中の最高値とPTHrPおよび腫瘍マーカー値の関係

症例	血清カルシウム		PTHrP (pmol/l)	異常値を示した 腫瘍マーカー
	入院時値 (mg/dl)	最高値 (mg/dl)		
1	15.2	17.3	515.2	CEA, NSE
2	10.6	11.4	209.0	SCC
3	10.6	23.0	806.9	IL-2R*
4	10.5	14.3	483.9	IL-2R*, γセミノプロテイン, G-CSF*
5	8.9	12.2	205.4	SCC
6	18.0	19.0	965.8	

*: 可溶性インターロイキン2受容体

#: 顆粒球コロニー刺激因子

血清Ca値は全例高値で10.6から23.0mg/dlまでの範囲であった(表2)。PTHrPは全例上昇を認めその値は206.0から965.8と広い範囲で認めた。腫瘍マーカーSCC抗原は肺扁平上皮癌を合併した2名に上昇を認めた。前立腺癌を合併した症例4ではG-CSF、可溶性IL-2受容体およびγセミノプロテインの上昇も認めた。成人T細胞白血病を合併した症例3でも可溶性IL-2受容体の上昇を認めた。PTHrPとCaの相関(図-1)を求めたところ、強い相関を認めた。

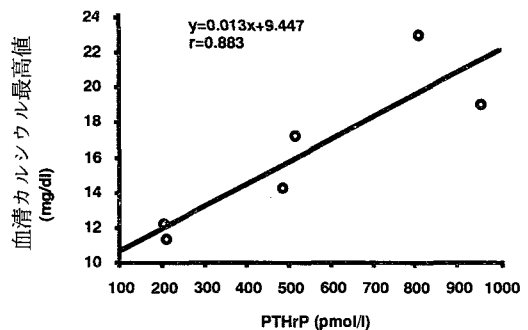


図 1. PTHrP値と血清カルシウムの入院中の最高値との関係

臨床症状

症状は意識障害、多尿、食欲不振、体重減少、全身倦怠感その他、口喝が認められた。また一般的ではないが耳下腺腫脹を呈した患者を認めた(成人T細胞白血病³⁾)。いずれも非特異的な症状であったが、6例中5例が意識障害を合併したことが特徴的と考えられた。

高カルシウム血症および臨床症状に対する治療法および各種治療薬の効果

意識障害を併発した5例(症状1、3、4、5、6)ではいずれも生理食塩水とフロセミドの併用投与を施行した。高カルシウム血症および意識障害は一時的に改善するものの効果を持続させることは出来なかった。症例1、3に対してカルシトニン、ステロイドを投与している。生理食塩水とフロセミドの投与のみの場合に較べるとある程度効果を認めたがやはり、進行期には効果的ではなかった。全6例中、症例4(前立腺癌併発例)のみに対し

てパミドロ酸二ナトリウム（アレディアTM）を投与した。高カルシウム血症に対する効果は劇的で投与第2日より血清カルシウム値は減少し、死亡する投与第15日目まで正常範囲内を保った。

考 察

頻 度

対象が地域の第一線病院に入院した患者という特徴からかHHMの原因疾患は発症数が少ないにもかかわらず多彩であった。各領域にまたがっていることおよび泌尿器科領域の悪性腫瘍が1/3含まれていることが特徴的と思われる。一般的には各種扁平上皮癌や泌尿器科領域の悪性腫瘍、乳癌および成人T細胞白血病などで合併頻度が高いといわれている。当科の入院患者の過半数が循環器系疾患であることより、すなわち悪性腫瘍患者を診察する頻度が相対的に少ないと考えられることより、内科疾患全般を扱う病棟の場合HHMに遭遇する頻度はもう少し高くなることが予想される。しかし、悪性腫瘍患者に対するHHMの発生頻度に限ると、坂本ら⁵⁾は大学付属病院における3年間に入院した原発性肺癌患者96例中7例（7.3%）に高カルシウム血症を認めたと報告しており、また安達ら⁶⁾は国立がんセンターにおける原発性肺癌605例中の43例（7.1%）に高カルシウム血症を認めている等、今回の我々の検討における頻度（7.6%）とほぼ同程度でありHHMの発生頻度は悪性腫瘍患者の約7%と考えられ、一般市中病院でも、それほど稀ではない事が判明した。

発見のきっかけ

HHMにともなった症状は意識障害、食欲不振、体重減少、うつ状態、夜間多尿、全身倦怠感その他脱水に伴う口渇などだが、初期には特定の症状は発現しておらず、また非特異的であるため検査成績（入院時のルーチン検査項目）のみが発見のきっかけになることが多かった。症状から高カルシウム血症を推定することは困難なことが多く、一般的には悪性腫瘍、特に扁平上皮癌等のHHMを合併する頻度の高い悪性腫瘍患者の血清カルシウム値を測定することにより発見されることが

多いと思われた。また前記の症状がある新患をみた場合にはHHMを鑑別疾患のひとつとして考えスクリーニングをする必要があると思われた。また悪性腫瘍患者で以前にカルシウム濃度が正常範囲内を示していても、短期間で急速にカルシウム濃度が上昇することがあるので定期的なカルシウム測定が必要と考えられた。

治 療

従来より高カルシウム血症に対する治療として原因のいかんを問わず生理食塩水とフロセミド静注が行われてきた⁷⁾。これは脱水に対する補充療法と尿細管におけるカルシウムの再吸収を阻害することを意図していた。他にカルシウム濃度を上昇させる因子（サイアザイド系利尿剤やビタミンDの投与）の排除、また付加的にカルシトニン投与や（カルシトニンのエスケープ現象の予防も含めた）ステロイド投与も行われてきた。しかし、HHMの進行症例に対しては症例1、3、5などのように残念ながら無力であった。しかし、症例4におけるようにビスフォスフォネート薬はそのカルシウム低下作用が高いばかりではなく1回投与による効果持続時間も約2週間と長くHHM患者の予後改善が期待でき、少なくとも quality of life の改善には非常に効果的であると考えられた。さらに新しいビスフォスフォネート薬が開発されてきており、また他の新しい治療たとえばPTHrPの産生を転写レベルで止める方法⁸⁾や、PTHrPモノクローナル抗体による方法⁹⁾などの根本的な治療にむすびつく薬剤も開発されてきている。

お わ り に

早期に発見することにより患者のその後の quality of life を向上させることが可能となるため、悪性腫瘍患者に意識障害などの症状の発生、あるいは定期的な血清カルシウム値の測定によりHHMの存在を早期に発見するように務め、発見した場合にはビスフォスフォネート薬投与を含めた治療を早期に開始する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Broadus AE, Mangin M, Ikeda K et al: Humoral hypercalcemia of cancer: Identification of a novel parathyroid hormone-like peptide. New Engl J Med 319: 556-563, 1988
- 2) Fukuzawa J, Akaishi T, Tanaka H, et al: Adult T-cell leukemia with an invasion by malignant cells of the bilateral parotid glands diagnosed by Ga-67 scintigraphical study: A case report. Clinical Nuclear Medicine. (in preparation)
- 3) 岡田基、中西京子、福澤純、他: 肺転移によって発見された前立腺癌の1例(投稿中)
- 4) 福澤純、吉田亜由美、野村智明、ほか: 高 parathyroid hormone related peptide (PTHrP) 血症を確認できた末期腎癌に伴う高カルシウム血症の一例. 名寄市病誌 2: 25-28, 1994.
- 5) 坂本晃、片上秀喜、迎寛、他: 高カルシウム血症と白血球増加症の合併肺癌における PTH 関連蛋白質と G-CSF の同時産生. 日胸疾会誌 33: 34-38, 1995.
- 6) 安達勇、阿部薫: 肺癌の異所性ホルモン産生についての内分泌学. 日本臨床 38: 2736-2741, 1980.
- 7) Bilzekian JP: Management of acute hypercalcemia. New Engl J Med 326: 1196-1203, 1992.
- 8) Haq M, Kremer R, Goltzman D, et al: A vitamin D analogue (EB1089) inhibits parathyroid hormone-related peptide production and prevents the development of malignancy-associated hypercalcemia in vivo. J Clin Invest 91: 2416-2422, 1993.
- 9) Sato K, Yamakawa Y, Shizume K, et al: Passive immunization with anti-parathyroid hormone-related protein (PTHrP) monoclonal antibody markedly prolongs survival time of the hypercalcemic nude mice transplanted with human PTHrP-producing tumors. J Bone Miner Res 8: 849-860, 1993.

体内時計と Jet Lag

副院長 滝 本 昌 俊

われわれ人間は時計の刻む時間によって生活のリズムをとっていると考える勝ちである。しかし人間の体内では百万年以上に亘って培われてきた体内時計がしっかり時を刻んでいるのである。生活のリズムはむしろそれによって支えられていると云ってよい。ところでこの体内時計の一日は、機械の時計の一日とは違って25時間であることが明らかになってきている。

ジェット機で、東西に長距離旅行をすると、いわゆる「時差」に悩まされることが多い。この「時差」ないし「Jet Lag」とは、要するに体内時計と旅行先の時刻とのずれである。

「時差ボケ」と呼ばれる症状はまさに「時差」が原因であるが、西廻りの旅行の方が東廻りの旅行に比べてボケの程度が軽い。それは西廻りの旅行では、旅行先の時刻が遅れていることと体内時計の進みかたが遅いことがあいまって、体内時計と旅行先の時差が少なくなるからである。逆に東廻りの旅行では、旅行先での時刻が余計に進んでいるのに体内時計は進みかたが遅いので時差がより大きくなるのである。

体内時計は人間の脳の中心部、視床下部の視交叉上核 (Suprachiasmatic Nucleus) というところにあって人間の生理的リズムすなわち睡眠覚醒のサイクル、新陳代謝のサイクル、消化機能のサイクル、体温の日内変動などを司っている。

体内時計と人間の疲労には密接な関係がある。交代制勤務などで深夜に働くことを強いられる人達にとって、体内時計と折合いをつけることが非常に大事なことになる。